



(19)

(11) Publication number: **62277322 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **62029997**(51) Intl. Cl.: **A61K 31/44 A61K 47/00**(22) Application date: **12.02.87**(30) Priority: **13.02.86 21.02.86 JPJP 361  
2956361 3805**(43) Date of application  
publication: **02.12.87**(84) Designated contracting  
states:(71) Applicant: **TAKEDA CHEM IND LTD**(72) Inventor: **MAKINO TADASHI  
TABATA TETSURO  
HIRAI SHINICHIRO**

(74) Representative:

**(54) STABILIZED  
PHARMACEUTICAL  
COMPOSITION AND  
PRODUCTION THEREOF**

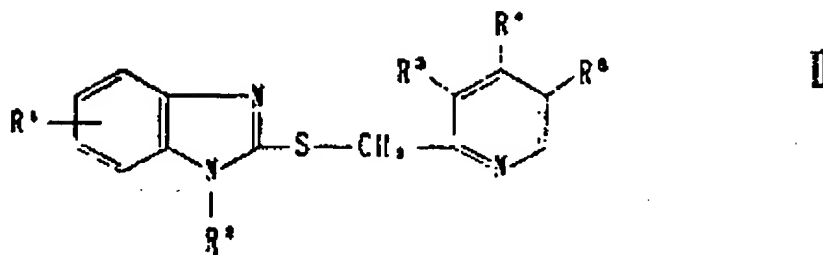
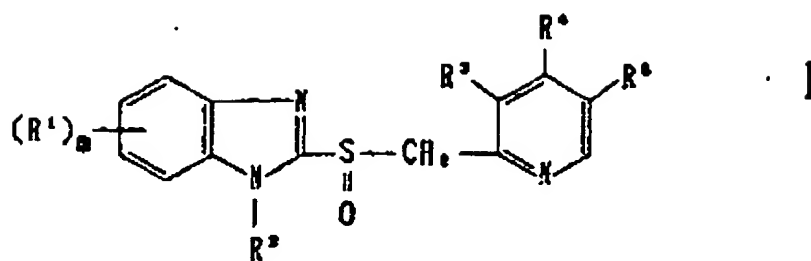
(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the titled composition, by blending a benzimidazole based compound with a specific basic inorganic salt.

**CONSTITUTION:** A stabilized pharmaceutical composition obtained by blending 1pts.wt. compound expressed by formula I (R1 is H, alkyl, halogen, cyano, etc.; R2 is H, alkyl, acyl, carboalkoxy, etc.; R3 and R5 are H, alkyl, alkoxy, etc.; R4 is H, alkyl, alkoxy which may be fluorinated, etc.; m is 0W4) or a derivative thereof with 0.3W20pts.wt. basic inorganic salt of magnesium and/or calcium. This composition is a remedy for peptic ulcer having inhibition of gastric acid secretion as main action. The compound expressed by formula I can be

obtained by a method for subjecting a compound expressed by formula II prepared by reacting a compound expressed by formula III with a compound expressed by formula IV (X is halogen) to oxidative reaction, etc. The dose thereof is 0.01W30mg/kg/day, preferably 0.1W3mg/kg/day expressed in terms of the compound expressed by formula I.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-277322

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/44  
47/00

識別記号

ACL  
3 0 2

庁内整理番号

7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

⑭ 発明の名称 安定化された医薬組成物およびその製造法

⑮ 特 願 昭62-29997

⑯ 出 願 昭62(1987)2月12日

優先権主張 ⑰ 昭61(1986)2月13日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭61-29567

⑰ 昭61(1986)2月21日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭61-38059

⑳ 発 明 者 植 野 正 茨木市三島丘2丁目12番39号の1

㉑ 発 明 者 田 畑 哲 朗 吹田市山田西3丁目52番C-407号

㉒ 発 明 者 平 井 真 一 郎 京都市下京区油小路通正面下る玉本町201番地

㉓ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

㉔ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

明 細 書

1. 発明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 抗潰瘍作用を有する 2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物。  
(2) 抗潰瘍作用を有する 2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、抗潰瘍剤として有用な 2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体(以下、ベンツイミダゾール系化合物と略称することもある。)にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合し

てなる安定化された医薬組成物およびその製造法に関する。

従来の技術

ベンツイミダゾール系化合物は、最近、胃酸分泌抑制剤として臨床的に研究されている。本化合物の薬理効果は(H<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPase阻害作用に基づく胃酸分泌の抑制を主作用とする消化性潰瘍の治療剤であり、シメチジン、ラニチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤にくらべ作用は強力で長時間持続し、また、胃粘膜防御作用も併有しているため次世代の強力な消化性潰瘍治療剤として注目をあびている。

抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、たとえば特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開昭57-53406号公報、特開昭58-135281号公報、特開昭58-192880号公報、特開昭59-181277号公報などに記載された化合物が知られている。

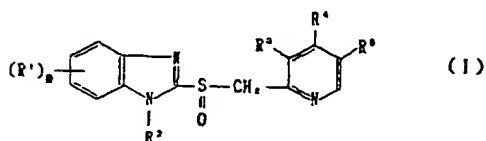
しかしながら、これらの化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、

また、水溶液又は懸濁液では、pHが低いほど不安定である。一方、製剤すなわち、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤での安定性は化合物単独以上に製剤処方中の他成分との相互作用が強いいため、不安定になり、製造時および経時的に含量低下、着色変化が著しい。安定性に悪影響を及ぼす製剤成分としては、たとえば微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリエチレングリコール6000、プルロニックF68(ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体)等が挙げられる。更にこれらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、たとえばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、サクシネート、オイドラギッド(メタアクリル酸・アクリル酸共重合体)等の腸溶性基剤との配合性も悪く、含量低下および着色変化を生じる。しかしながら経口用製剤を製造する場合には、これらの成分の一種あ

うムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物および

(2)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法である。

本発明で用いられる抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、前記の各公開公報等に記載された化合物であって、次の一般式(1)で示される。



[式中、R¹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリ

あるいは二種以上の配合が必須であるにもかかわらず前記した如く安定性に悪影響を及ぼすため、製剤化に困難をきたしていた。

これらの不安定性を解消するために、従来は、ベンツイミダゾール系化合物をリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、チタニウムなどの塩にしたものを用いた。(特開昭59-167587号公報)

#### 発明が解決しようとする問題点

しかし、前記の方法によると、ベンツイミダゾール系化合物を安定化するために、あらかじめ前記した塩にするという工程が必要であった。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは、この様な事情に鑑み、ベンツイミダゾール系化合物含有製剤の安定化について検討した結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシ

ウム、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリーロキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを、R³は水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチル、アルキルスルホニルを、R²およびR³は同一または異って水素、アルキル、アルコキシまたはアルコキシアルコキシを、R⁴は水素、アルキル、フッ素化されていてもよいアルコキシまたはアルコキシアルコキシを、nは0ないし4の整数をそれぞれ示す。)

一般式(1)の化合物は前記公開公報に記載された方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

一般式(1)における公知化合物の置換基について以下に簡単に説明する。

上記式中、R¹で示されるアルキルとしては、炭素数1ないし7のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、

カルボアルコシアルキルのアルコキシとしては炭素数1ないし4の、アルキルとしては炭素数1ないし4のものが、カルバモイルアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし5のものが、ヒドロキシアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし7のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、アシルオキシのアシルとしては炭素数1ないし4のものが、アリールとしてはフェニルが、アリーロキシのアリールとしてはフェニルが、アルキルチオのアルキルとしては炭素数1ないし6のものが、アルキルスルフィニルのアルキルとしては炭素数1ないし6のものがあげられる。

また、 $R^2$ で示されるアルキルとしては炭素数1ないし5のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルカルバモイルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、ジアルキルカルバモイルのアルキルとしてはそのアルキルがそれぞれ炭素数1ないし4

たはメチルで、 $R^4$ が炭素数3ないし8のアルコキシで、 $R^3$ が水素でかつ $\alpha$ が1である化合物および③ $R^1$ が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、 $R^2$ が水素で、 $R^3$ が炭素数1ないし8のアルコキシで、 $R^4$ が炭素数1ないし8のフッ素化されていてもよいアルコキシで、 $R^4$ が水素でかつ $\alpha$ が1である化合物は新規の化合物である。

上記新規化合物である置換基についてくわしく説明する。

$R^2$ で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が好ましく、例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられ、なかでも炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が好ましい。

$R^4$ で示されるフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基における低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が挙げられ、

のものが、アルキルカルボニルメチルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコシカルボニルメチルのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルスルホニルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

$R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示されるアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし8のものが、アルコシアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

また $R^4$ で示されるフッ素化されていてもよいアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし8のものがあげられる。

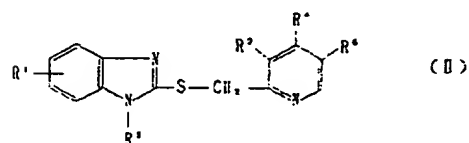
上記式(1)で表わされる化合物のうち、① $R^1$ が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、 $R^2$ が水素で、 $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって水素またはメチルで、 $R^4$ がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシでかつ $\alpha$ が1である化合物、② $R^1$ が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、 $R^2$ が水素で、 $R^3$ が水素ま

その好ましい例としては上記の $R^2$ と同様のアルコキシ基が挙げられる。またフッ素化されている低級アルコキシ基としては、例として2,2,2-トリフロロエトキシ、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ、1-(トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエトキシ、2,2,3,3,4,4,4-ヘptaフロロブトキシ、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペントキシなどが挙げられるが、炭素数2ないし4のフッ素化されている低級アルコキシ基が好ましい。

$R^1$ の位置としては、4位および5位が挙げられ、そのうち5位が好ましい。

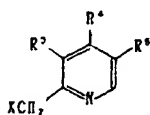
次に上記の新規化合物[以下式(1')と称する]の製造法について述べる。

該化合物は一般式



[式中、 $R^1 \sim R^3$ は前記と同意義を有する。]で表わされる化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸あるいは、亜臭素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、あるいは水等があげられ、単独または混合して用いることができる。該酸化剤の使用量は、化合物(II)に対してほぼ当量ないしやや過剰量が好適である。すなわち、約1ないし3当量、さらに好ましくは約1ないし1.5当量である。反応温度は水冷下から用いた溶媒の沸点付近まで、通常、水冷下から室温下で、さらに好ましくは約0℃ないし10℃で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間で



(IV)

[式中、 $R^2 \sim R^4$ は前記と同意義を有し、Xはハロゲン原子を示す。]で表わされる原料化合物とを反応させることにより製造できる。

Xで示されるハロゲン原子としては、たとえば塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

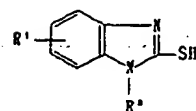
本反応は、塩基の存在下に行なうと好都合である。該塩基としては、たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコラートや、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミンのような有機アミン類等が挙げられる。また反応に用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのようなアルコール類やジメチルホルムアミド等があげられる。上記反応に

ある。

上記の反応により生成した新規目的化合物(I')は、再結晶、クロマトグラフィー等の慣用の手段により単離、精製することができる。

該化合物は、通常用いられる手段により薬理学的に許容され得る塩にしてもよい。該塩としては、たとえば塩酸塩、臭素酸塩、沃素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。

また化合物(II)は、一般式



(II)

[式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義を有する。]で表わされる原料化合物と一般式

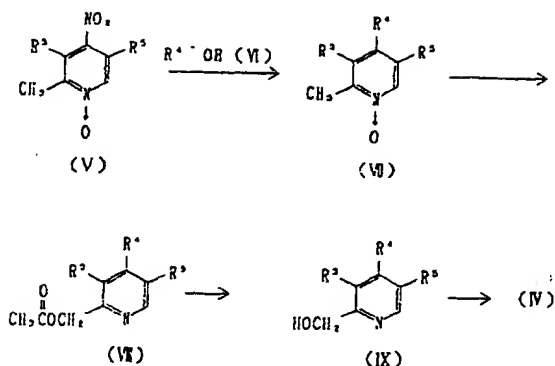
用いられる塩基の量は、通常当量よりやや過剰量であるが、大過剰の塩基を用いてもよい。すなわち、約2ないし10当量、さらに好ましくは約2ないし4当量である。上記反応温度は、通常約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、さらに好ましくは約20℃ないし80℃である。反応時間は、約0.2ないし24時間、さらに好ましくは約0.5ないし2時間である。

次に原料化合物(IV)の製造法について説明する。

化合物(IV)のうち、 $R^2$ および $R^3$ が同一または異って水素またはメチルで、 $R^4$ がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシまたは炭素数3ないし8のアルコキシである化合物は次のようにして製造できる。

(以下 余 白)

## 製法 1)



一般式(V)で示されるニトロ化合物[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は前記と同意義を表わす]に塩基の存在下、アルコール誘導体 $\text{R}^4\text{OH}$ (VI)[式中、 $\text{R}^4$ はフッ素化された炭素数2ないし5のアルキルまたは炭素数3ないし8のアルキルを示す。]を反応させることにより、一般式(VII)[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^3$ は前記と同意義を表わす]のアルコキシ誘導体を得ることができる。反応に用いられる塩基としては、

トラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の他にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。反応温度は水冷下ないし溶媒の沸点付近までの適宜の温度が選ばれる。反応時間は、約1ないし48時間である。

このようにして得られた化合物(VII)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、過塩素酸等の鉱酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより一般式(VIII)で示される2-アセトキシメチルピリジン誘導体[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^3$ は前記と同意義を表わす。]が得られる。反応時間は、通常約0.1ないし10時間である。

ついで、化合物(VIII)をアルカリ加水分解することにより一般式(IX)で示される2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体を製造することができる。該アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たと

えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、ヒートキシカリウム、プロポキシナトリウムのようなアルコラートや炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸あるいは炭酸水素塩、カリウム、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ等が挙げられる。反応に用いられるアルコール誘導体としては、たとえば、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール、2,2,3,3-テトラフロロプロパノール、1-(トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブタノール、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンタノール等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、 $\text{R}^4\text{OH}$ そのもののほか、テ

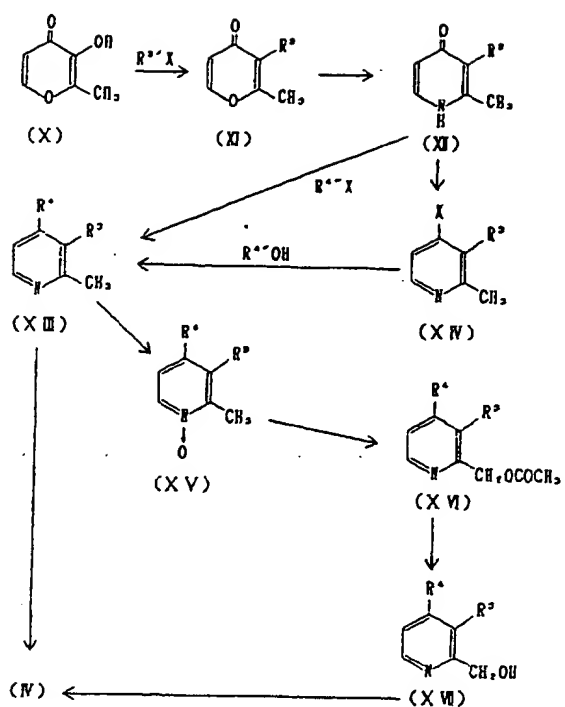
えばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60℃、反応時間は約0.1ないし2時間である。

さらに化合物(IX)を塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化することにより一般式(IV)で示される2-ハロゲノメチルピリジン誘導体[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^3$ は前記と同意義を表わし、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表わす。]を製造することができる。用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。

製造した化合物(IV)は、用いたハロゲン化剤のハロゲン化水素酸塩であるが、これは通常直ちに化合物(III)との反応に用いるのが好ましい。

また化合物(IV)のうち、 $\text{R}^2$ が炭素数1ないし8の低級アルコキシ、 $\text{R}^4$ がフッ素化されていてもよいアルコキシ、 $\text{R}^3$ が水素である化合物は次のようにして製造することができる。

製法 2)



マルトール(X)に $R''X$ で置換されるハロゲン

(X III)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、化合物(X I)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルと同様のものに加えて、たとえば 2,2,2-トリフロロエチルヨード、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロピルヨード、2,2,3,3-テトラフロロプロピルヨード、1-(トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエチルヨード、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブチルヨード、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンチルヨード等が挙げられ、使用量は約1~10当量である。また脱酸剤としては、酸化銀、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が、溶媒としてはジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等が挙げられ、反応条件は通常室温が用いられる。

化合物(X IV)の製造の際に用いられるハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等が挙げられ、使用量は当量~大過剰が用いられ、反応温度は約50~150℃程度である。化合物(X IV)から化合物(X III)への反応に用い

化アルキルを酸化銀等の存在下に反応させると、化合物(XI)が得られ、(XI)をアンモニア水と反応させることによりピリドン誘導体(XII)が製造出来る。化合物(XII)は直接ハロゲン化アルキルによりアルキル化することにより、あるいはオキシ塩化リンのようなハロゲン化剤によりハロゲン誘導体(XIV)にし、次いで塩基の存在下に $R''OH$ で置換される低級アルコールを反応させることにより化合物(X III)に誘導される。次に化合物(X III)をN-ブロムコハク酸イミドや塩素等により直接ハロゲン化して化合物(IV)にするか、 $\alpha$ -クロロ過安息香酸のような酸化剤で化合物(X V)とし、加水分解と反応させて化合物(X VI)とし、次いで加水分解することにより化合物(X VII)を製造し、これを塩化チオニルのようなハロゲン化剤により化合物(IV)に導くこともできる。

化合物(XI)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化ペンチル、ヨウ化ヘキシル等が、化合物

れるアルコールとしては、メタノール、エタノールおよび製法 1 で用いられるアルコール誘導体と同様のものが挙げられ、使用量は当量~大過剰であり、また塩基としてはそれぞれのアルコールのナトリウムあるいはカリウムアルコールレートやカリウム 1-ブトキシド、水素化ナトリウム等が用いられる。反応温度は室温~用いたアルコールの沸点までの適宜の温度が選ばれる。

化合物(X III)を直接N-ブロムコハク酸で臭素化する場合には、光照射下に反応を行うのが好ましく、溶媒としては四塩化炭素、クロロホルム、テトラクロロエタン等が用いられる。

化合物(X III)から化合物(X V)の反応に用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸、過酸化水素等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、酢酸あるいは水等が



あげられ、単独または混合して用いることが出来る。炭酸化剤の使用量は、化合物(XⅢ)に対してほぼ当量ないし過剰量が好適である。好ましくは約1ないし10当量である。反応温度は水冷下から用いた溶媒の沸点付近までの適宜の温度で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。

化合物(XⅤ)より化合物(XⅥ)の製造は、化合物(XⅤ)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、過塩素酸等の鉱酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより行なわれる。反応時間は通常0.1ないし10時間である。

化合物(XⅥ)をアルカリ加水分解することにより化合物(XⅦ)が製造出来るが、用いられるアルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60℃、反応時間は約

用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度、反応時間は水冷下～沸点付近、および数分間～数時間の適当な条件が選ばれる。

前記の新規なベンツイミダゾール系化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防壁作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒトなど)の消化器潰瘍の治療に用いることができる。

次に本発明で用いられるマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩について説明する。

塩マグネシウムの塩基性無機塩としては、たとえば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト  $[Mg_3Al_2(OH)_4 \cdot CO_2 \cdot 4H_2O]$ 、水酸化アルミナ・マグネシウム  $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$  などが、また炭酸カルシウムの塩基性無機塩としては、たと

0.1ないし2時間である。

化合物(XⅦ)より化合物(Ⅳ)を製造するには塩化チオニルのような塩素化剤や、メクスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドや、ジフェニルフォスフォルルクロリドのような有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物を用いることにより行われる。塩化チオニルのような塩素化剤の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩素化剤の当量～大過剰量が用いられる。また用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩化物の当量～小過剰量が用いられ、通常塩基の存在下に反応が行われる。用いられる塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミンのような有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基があげられ、使用量は当量～小過剰量である。

例えば沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、これらのマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩はその1%水溶液あるいは懸濁液のpHが塩基性(pH7以上)を示すものであればよい。

塩マグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩の配合は1種あるいは2種以上の組み合わせでもよく、その配合量はその種類により変動するが、ベンツイミダゾール系化合物1重量部に対して約0.3ないし2.0重量部、好ましくは約0.6ないし1.7重量部である。

本発明組成物には、さらに添加剤を配合してもよく、例えば賦形剤(例えば、乳糖、コーンスターチ、経質無水ケイ酸、微結晶セルロース、白糖など)、結合剤(例えばα化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど)。

界面活性剤(例えばツイーン80(花王アトラス社製)、プルロニックF68(旭電化工業社製、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体など)、抗酸化剤(例えばトコフェロール、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウムなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど)などが添加剤として用いられる。

本発明組成物は、上記のペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および上記の添加剤を均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえばあらかじめペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウム塩基性無機塩を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ペンツイミダゾール系化合物に添加剤を混和したものにマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を混和してもよく、最終的にペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が均一に接触する方法であればよい。

ゾール系化合物と賦形剤、崩壊剤にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を加え、混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤等を加えて打錠して錠剤とする。また顆粒剤においても錠剤とほぼ同様の方法で押し出し造粒を行なうか、あるいはノンパレル(白糖75%(W/W)およびコーン・スターチ25%(W/W)を含む)に、水または、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤溶液(濃度:約0.5~70%(W/V))を噴霧しながら、ペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および添加剤(例、白糖、コーン・スターチ、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等)を含有してなる粉状散布剤をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は、単に混合して充填すればよい。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても、外觀変化は少なく含量の低下はほとんどない

該混合物を自体公知の手段に従い、たとえば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの経口投与に適した剤形に製剤化することができる。

錠剤、顆粒剤、細粒剤に関しては、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、西ドイツ)、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、カプセル剤については、通常の方法(例えば第10改正、日本薬局方の製剤総則に記載されている方法)により製造できる。すなわち、錠剤の場合は、ペンツイミダ

素の安定性を示す。

このようにして得られる本発明の医薬組成物は優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防禦作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、人など)の消化器疾患の治療に用いることができる。

本発明の医薬組成物を哺乳動物の消化器疾患の治療に用いる場合には前記の如く薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、カプセル剤、錠剤、顆粒剤などの剤型にして経口的に投与することができる。その投与量は、ペンツイミダゾール系化合物として約0.01mg~30mg/kg/日、好ましくは約0.1mg~3mg/kg/日量である。

#### 実施例

以下に参考例、実施例および実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは、本発明を限定するものではない。

#### 参考例1

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン-1-  
オキシド(2.0g),メチルエチルケトン(30ml),  
2,2,3,3,3-ペンタフロプロパノール  
(3.05ml),無水酢酸カリウム(3.29g),ヘ  
キサメチルリン酸トリアミド(2.07g)の混合  
物を70~80℃で4.5日間加熱撹拌したのち、  
不溶物をろ去し、濃縮した。残留物に水を加え、  
酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸マグネシウム  
で乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル  
(50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノ  
ール(10:1)で溶出し、酢酸エチルエステル-  
ヘキサンより再結晶すると、2,3-ジメチル-  
4-(2,2,3,3,3-ペンタフロプロポキシ)  
ピリジン-1-オキシドの無色針状晶2.4gが  
得られた。融点148~149℃

上記と同様の方法により、原料化合物(V)より  
化合物(VI)を製造した。

N-水酸化ナトリウムの水(20ml)溶液を加え、  
室温で2時間かきまぜた。濃縮後水を加え、酢酸  
エチルエステルで抽出した。硫酸マグネシウムで  
乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲル(50g)のカ  
ラムにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)  
で溶出し、イソプロピルエーテルより再結晶する  
と、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,  
2,3,3,3-ペンタフロプロポキシ)ピリジ  
ンの褐色油状物1.6gが得られた。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.07(3H, s), 4.28  
(1H, brs), 4.49(2H, t, J=12Hz), 4.67(2H, s),  
6.69(1H, d, J=5Hz), 8.24(1H, d, J=5Hz)

上記と同様の方法により、化合物(VI)より化  
合物(IX)を製造した。

化合物(IX)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(℃)	
CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	93.5~94.0	
注1)	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注2)	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状

注1) NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.0(3H, t, J

化合物(VI)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(℃)
CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	131.0~131.5

注1) H H OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 油状

注2) CH<sub>3</sub> H OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 油状

注1) NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.01(3H, t,  
J=7Hz), 1.81(2H, m), 2.50(3H, s), 3.93  
(2H, t, J=7Hz), 6.50-6.80(2H, m), 8.10  
(1H, d, J=7Hz)

注2) NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.07(3H, t,  
J=7.5Hz), 1.65-2.02(2H, m), 2.21(3H,  
s), 2.52(3H, s), 3.99(2H, t, J=6Hz),  
6.68(1H, d, J=6Hz), 8.15(1H, d, J  
=6Hz)

## 参考例2

2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペン  
タフロプロポキシ)ピリジン-1-オキシド  
(2.5g),無水酢酸(8ml)の溶液に濃硫酸(2滴)  
を加え、110℃で2時間かきまぜたのち、濃縮  
した。残留物をメタノール(30ml)に溶かし、2

=7.5Hz), 1.79(2H, m), 3.92(2H, t, J=  
6Hz), 4.51-4.90(1H, br), 4.68(2H, s),  
6.68(1H, dd, J=2 and 6Hz), 6.80(1H,  
d, J=2Hz), 8.28(1H, d, J=6Hz)

注2) NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.03(3H, t,  
J=7.5Hz), 1.82(2H, m), 2.02(3H, s), 3.95  
(2H, t, J=6Hz), 4.62(2H, s), 5.20(1H,  
brd, s), 6.68(1H, d, J=6Hz), 8.25(1H, d,  
J=6Hz)

## 参考例3

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,  
2,3,3,3-ペンタフロプロポキシ)ピリジン  
(350mg)のクロロホルム溶液(10ml)に塩化チ  
オニル(0.2ml)を加え、30分間加熱還流した  
のち濃縮し、残留物をメタノール(5ml)にとかし、  
2-メルカプトベンツイミダゾール(200mg),  
28%ナトリウムメトキシド溶液(1ml),メタノ  
ール(6ml)に加え、30分間加熱還流した。メタ  
ノールを留去し、水を加えて酢酸エチルエステ  
ルで抽出し、稀水酸化ナトリウム溶液で洗滌後、硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後シリカゲル(20g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(2:1)で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルチオ〕ベンツイミダゾール・1/2水和物の無色板状晶370mgが得られた。融点145~146℃。

以下、上記と同様にして化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)とを反応させ、化合物(Ⅱ)を製造した。

化合物(Ⅱ)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	融点(℃)
H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	149~150
H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	84~86
注) H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状

注) NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.54-1.92(2H, m), 2.15(3H, s), 3.80(2H, t, J=6Hz), 4.43(2H, s), 6.55(1H, d, J=6Hz), 7.09(2H, m), 7.50 (2H, m), 8.21(1H, d, J=6Hz)

化合物(Ⅰ)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	融点(℃)
⑧ H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	178~182(decomp.)
⑨ H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	123~125(decomp.)
⑩ H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81~83

## 実施例1

下記の組成のうち化合物⑧、水酸化マグネシウム、レーシステイン、コーンスターチおよび乳糖を混合し、さらに1/2量の微結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加えよく混合したのち乾式造粒機(ローラーコンパクター、フロイント社製、日本)で圧縮成型した。このものを乳鉢で粉砕し、丸篩(16メッシュ)を通過させたのち残量の微結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、ロータリー式打錠機(病水製作所製)で1錠当たり250mgの錠剤を製造した。

## 1錠中の組成

化合物⑧	50 mg
水酸化マグネシウム	30 mg

## 参考例4

2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルチオ〕ベンツイミダゾール(2.2g)のクロロホルム(20ml)溶液に氷冷下、p-クロロ過安息香酸(1.3g)のクロロホルム(15ml)溶液を30分かけて滴下したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗滌した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル(50g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶すると、2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール(以下、化合物①と称することもある。)の微黄色プリズム晶1.78gが得られた。融点161~163℃(分解)

以下同様の方法で化合物(Ⅱ)より化合物(Ⅰ)(以下、それぞれ化合物⑧、化合物⑨、化合物⑩と称することもある)を製造した。

	634
レーシステイン	20 mg
コーンスターチ	20 mg
乳糖	65.2mg
微結晶セルロース	60 mg
軽質無水ケイ酸	1.8mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
計	250.0mg

## 実施例2

実施例1の方法において、化合物⑧の代りに

オメブラゾール(注)を用いて錠剤を製造した。

(注) 5-メトオキシ-2-〔〔4-メトオキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジル〕メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール

## 実施例3

下記の組成のうち化合物⑩、沈降炭酸カルシウム、コーンスターチ、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを混合し、それに水を加え混合をおこなったのち40℃、16時間真空乾燥し、乳鉢で粉砕し、16メッシュの篩を通し顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロータ

リー式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり200mgの錠剤を製造した。

#### 1錠中の組成

化合物⑧	30 mg
沈降炭酸カルシウム	50 mg
コーンスターチ	40 mg
乳糖	73.4mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
水	(0.05ml)
計	200.0mg

#### 実施例4

実施例3の方法において、化合物⑧の代わりにチモブラゾール(注)を用いて錠剤を製造した。

(注)[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール

#### 実施例5

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて練合し、押し造粒機(菊水製作所製、スクリーン径1.0mmφ)で造粒し、ただちにマルメライザ

ング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で給気温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。このもの260mgをカプセル充填機(パークデービス社製、米国)で1号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

#### 腸溶性コーティング液組成

オイドラギットL-30D	138mg(固型成分41.4mg)
クルク	4.1 mg
ポリエチレングリコール6000	12.4mg
ツィーン 80	2.1mg
水	276μl

#### 腸溶性顆粒の組成

実施例5の顆粒	200mg
腸溶性皮膜	60mg
計	260mg

#### カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	260mg
1号硬カプセル	76mg
計	336mg

#### 実施例8

ー(富士パウダール社製、1000rpm)で球型顆粒としたのち40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12〜42メッシュの顆粒を得た。

#### 顆粒200mg中の組成

化合物⑧	30 mg
重質炭酸マグネシウム	20 mg
コーンスターチ	80 mg
微結晶セルロース	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg
ブルロニックF68	4 mg
乳糖	25 mg
水	(0.1ml)
計	200 mg

#### 実施例6

実施例5の方法において、化合物⑧の代わりに化合物⑨を用いて顆粒を製造した。

#### 実施例7

実施例3で得た顆粒に下記組成の腸溶性コーティ

ング液のうち化合物⑨、炭酸マグネシウム、白糖、コーンスターチおよび結晶セルロースをよく混合し、散布剤とした。遠心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業株式会社製、CF-360)にノンバレルを入れ、ヒドロキシプロピルセルロース溶液(4%(W/V))を噴霧しながら上記の散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。該球形顆粒を40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12〜32メッシュの顆粒を得た。

#### 顆粒190mg中の組成

ノンバレル	75 mg
化合物⑧	15 mg
炭酸マグネシウム	15 mg
白糖	29 mg
コーンスターチ	27 mg
結晶セルロース	27 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
水	(0.05ml)
計	190 mg

#### 実施例9

実施例8で得た顆粒に、下記組成の腸溶性コーティング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で給気温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。該顆粒240mgをカプセル充填機(パークデービス社製)で2号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

## 腸溶性コーティング液組成

オイドラギット L-30D	104.7mg
(固型成分 31.4mg)	
タルク	9.6mg
ポリエチレングリコール6000	3.2mg
ツィーン 80	1.6mg
酸化チタン	4.2mg
水	(220μl)

## 腸溶性顆粒の組成

実施例8の顆粒	190mg
腸溶性皮膜	50mg
計	240mg

## カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	240mg
2号硬カプセル	65mg
計	305mg

## 実験例1

実施例5の方法に準じ顆粒を製造し50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。ただし重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたもの、あるいは下記添付物に変えたものも同様に製造し経日変化させた。

(以下余白)

第1表

	添 加 物 質	50℃、75%RH、1週間 外観変化
本 発 明	重質炭酸マグネシウム	-
	酸化マグネシウム	-
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	-
	合成ヒドロタルサイト	-
	水酸化アルミナ・マグネシウム	-
	ケイ酸マグネシウム	-
	沈降炭酸カルシウム	-
	水酸化マグネシウム	-
対 照	炭酸ナトリウム	+ (黄色変化)
	炭酸カリウム	+ ( " )
	炭酸水素ナトリウム	+ ( " )
	塩化マグネシウム	++ (紫色変化)
	硫酸マグネシウム	++ ( " )
	塩化カルシウム	++ ( " )
	ケイ酸アルミニウム	+ ( " )
	無添加(乳糖)	++ ( " )

- : 外観変化なし

+ : " あり

++ : " はげしい

以上の結果、本発明の添加物を加えたものについては外観変化はほとんど認められなかった。

## 実験例2

実施例5の方法に準じ、化合物⑧を化合物①、化合物③、化合物④、オメブラゾール、チモブラゾールに変えた顆粒を製造し、50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。また対照として重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたものも製造し同様に経日変化させた。

(以下余白)

化合物	添加物質		50℃, 75% RH, 1週間, 外観変化
化合物 ①	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++
オメブラゾール	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++
チモブラゾール	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++
化合物 ③	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++
化合物 ④	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++

- : 外観変化なし

++ : " はげしい

以上の結果、化合物①、オメブラゾール、チモブラゾール、化合物③、化合物④のいずれも本発明組成物は安定であった。

## 実験例3

実施例3および5において塩基性のMg無機塩あるいはCa無機塩を種々変えたものまたは対照<sup>7</sup>として乳糖に変えたもの、さらには実施例<sup>7</sup>の各製剤を製造し50℃, 75% RH, 1週間および40℃, 6ヶ月保存後の外観変化および含量(残存率)を測定した

(以下 余 白)

第2表

		添加物質		Initial	50℃, 75% RH, 1週間	40℃, 6ヶ月
実施例3に準じた標準剤	本発明	重質炭酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 98.0	変化なし 99.5
		沈降炭酸カルシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 97.4	変化なし 96.5
		ケイ酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 94.5	変化なし 95.0
	対照	無添加(乳糖)	外観 含量	淡紫色 100%	濃紫色 73.5	濃紫色 82.1
実施例5に準じた標準剤	本発明	重質炭酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 96.2	変化なし 99.1
		沈降炭酸カルシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 97.2	変化なし 98.6
		酸化マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 99.4	変化なし 99.0
	対照	無添加(乳糖)	外観 含量	淡紫色 100%	濃紫色 84.2	濃紫色 89.4
実施例7の剤	本発明	重質炭酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 98.4	変化なし 99.1

以上の結果、本発明組成物は外観変化もなく、

含量も安定であることが明らかとなった。

- 発明の効果

本発明において、ベンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することにより物理的に安定な医薬組成物を得ることができる。

代理人 弁理士 岩 田



昭 63. 4. 19 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

手続補正書(自発)

昭和63年 1月22日

昭和 62 年特許願第 29997 号(特開 昭 62-277322 号, 昭和 62 年 12 月 2 日 発行 公開特許公報 62-2774 号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 ( 1 )

特許庁長官殿

迄

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A61K 31/44 47/00	ACL 302	7252-4C

1. 特許出願の表示

昭和62年特許願第29997号

2. 発明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

3. 補正をする者

特許出願人との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区道修町2丁目27番地

名 称 (293) 武田薬品工業株式会社

代表者 梅本純正

4. 代理人

住 所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

氏 名 弁理士 (8954) 岩 田 弘

東京連絡先(特許法規課) 電話 278-2218・2219

5. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄

6. 補正の内容

明細書第1頁の特許請求の範囲を別紙の通り

訂正する。

7. 添付書類の目録

(1) 別紙

ト 通

以 上

別 紙

特許請求の範囲

(1) 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)

メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたは

その誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物。

(2) 経口用にコーティング剤でコーティングしてなる特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

(3) コーティング剤が腸溶性コーティング剤である特許請求の範囲第2項記載の医薬組成物。

(4) 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法。

(5) 経口用にコーティング剤でコーティングすることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の製造法。

(6) コーティング剤が腸溶性コーティング剤である特許請求の範囲第5項記載の製造法。

(171)



(31) Claim of Priority Right No.: Sho 61[1986]-29567

(72) Inventor: Shin-ichiro Hirai  
201 Omoto-machi, Yukodori-tsuu Seminkudaru,  
Shimogyo-ku, Kyoto-shi

(74) Agent Hajime Takashima, Patent Attorney

## **SPECIFICATION**

### **1. Title of the Invention**

Novel Drug Preparation for Internal Use

### **2. Claims**

- (1) A stabilized drug composition, characterized by blending magnesium and/or calcium basic inorganic salt with 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole or derivative thereof having antiulcer action.
- (2) The drug composition according to Claim 1, which is coated with an oral coating agent.
- (3) The drug composition according to Claim 2, wherein the coating agent is an enteric coating agent.
- (4) A method for manufacturing stabilized drug compositions, characterized by blending magnesium and/or calcium basic inorganic salt with 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole or derivative thereof having antiulcer action.
- (5) The manufacture method according to Claim 4, characterized in that coating is carried out with an oral coating agent.
- (6) The manufacture method according to Claim 5, wherein the coating agent is an enteric coating agent.

### **3. Detailed description of the invention**

#### **Field of industrial utilized**

The present invention relates to a stabilized drug composition produced by blending magnesium and/or calcium basic inorganic salt with 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole or a derivative thereof which is useful as an antiulcer agent (sometimes referred to below as "benzimidazole compounds")

### Prior art

Benzimidazole compounds have been recently studied in the clinic as gastric acid secretion inhibitors. The pharmacological effect of these compounds is primarily its action of inhibiting gastric acid secretion due to its ( $H^+ + K^+$ )-ATPase inhibitory action, and the compounds are thus used as therapeutic agents for digestive ulcers. Their action is more potent and is retained for a longer period of time than histamine  $H_2$  receptor antagonists such as cimetidine and ranitidine. They also have gastric mucosa protecting activity, and thus have attracted attention as potent next-generation therapeutic agents for digestive ulcer.

Known benzimidazole compounds having antiulcer action are described in Japanese Unexamined (Kokai) Patent Nos. Sho 52[1977]-62275, Sho 54[1979]-141783, Sho 57[1982]-53406, Sho 58[1983]-135881, Sho 58[1983]-192880, and Sho 59[1984]-181277.

These compounds, however, are poor in stability, and as solids they are susceptible to heat, moisture and light, whereas aqueous solutions or suspensions are unstable at low pH. In preparations such as tablets, powders, fine granules, granules and capsules, the compounds are unstable because they have strong interactions with other components contained in the preparations. As a result, their content decreases during manufacture and after manufacture, leading to extreme discoloration. Examples of preparation components that have detrimental influences on stability include microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone (PVP), carboxymethylcellulose calcium, polyethylene glycol 6000 and Pluronic F68 (polyoxyethylenepolyoxypropylene copolymer). Moreover, among these preparations, when coating of tablets and granules is to be performed using an enteric coating base such as cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate, succinate or Eudragit (methacrylic acid-acrylic acid copolymer), the compounds have poor compatibility, leading to content decrease and discoloration. However, one or more of these components or ingredients are essential in the manufacture of oral preparations, which leads to difficulties in formulation due to the above detrimental influences on stability.

In order to solve these problems, benzimidazole compounds have, in the past, been used in the form of lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium, titanium and other salts (Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 59[1984]-167587).

### Problems to be solved by the invention

However, in order to stabilize benzimidazole compound using the aforementioned method, it is necessary to first carry out a process in which the compound is converted into a salt.

### Means for solving the problems

The inventors of the present invention et al., in light of this state of affairs, arrived at the present invention as a result of investigations regarding the stability of preparations containing benzimidazole compounds.

Specifically, the present invention is:

- (1) A stabilized drug composition, characterized by blending magnesium and/or calcium basic inorganic salt with 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole or derivative thereof having antiulcer action.
- (2) A method for manufacturing stabilized drug compositions, characterized by blending magnesium and/or calcium basic inorganic salt with 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole or derivative thereof having antiulcer action.

The benzimidazole compounds described in the various publications above are represented by general formula (I) below.

//insert formula//

(In the formula,  $R^1$  is a hydrogen, alkyl, halogen, cyano, carboxy, carboalkoxy, carboalkoxyalkyl, carbamoyl, carbamoylalkyl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, trifluoromethyl, acyl, carbamoyloxy, nitro, acyloxy, aryl, aryloxy, alkylthio or alkylsulfinyl,  $R^2$  is a hydrogen, alkyl, acyl, carboalkoxy, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylcarbonylmethyl, alkoxycarbonylmethyl or alkylsulfonyl,  $R^3$  and  $R^5$  are the same or different, and each is a hydrogen, alkyl, alkoxy or alkoxyalkoxy,  $R^4$  is a hydrogen, alkyl, optionally-fluorinated alkoxy, or alkoxyalkoxy, and m is an integer of 0-4.)

The compounds of general formula (I) can be manufactured by the methods described in the above publications, or by methods based thereupon.

Examples of substituents of the well-known compounds pertaining to general formula (I) are described briefly below.

In the above formula, the alkyl represented by  $R^1$  is a group with a carbon number of 1-7, the alkoxy of the carboalkoxy is a group with a carbon number of 1-4, the alkoxy of the carboalkoxyalkyl is a group with a carbon number of 1-4, the alkyl is a group with a carbon number of 1-4, the alkyl of the carbamoylalkyl is a group with a carbon number of 1-4, the alkoxy is a group with a carbon number of 1-5, the alkyl of the hydroxyalkyl is a group with a carbon number of 1-7, the acyl is a group with a carbon number of 1-4, the acyl of the acyloxy is a group with a carbon number of 1-4, the aryl is a phenyl, the aryl of the aryloxy is a phenyl, the alkyl of the alkylthio is a group with a carbon number of 1-6, and the alkyl of the alkylsulfinyl is a group with a carbon number of 1-6.

In addition, the alkyl represented by  $R^2$  is a group with a carbon number of 1-5, the acyl is a group with a carbon number of 1-4, the alkoxy of the carboalkoxy is a group with a carbon number of 1-4, the alkyl of the alkylcarbamoyl is a group with a carbon number of 1-4, the alkyl of the dialkylcarbamoyl is a group with a carbon number of 1-4 for each of the alkyls, the alkyl of the alkylcarbonylmethyl is a group with a carbon number of 1-4, the alkoxy of the alkoxycarbonyl is a group with a carbon number of 1-4 and the alkyl of the alkylsulfonyl is a group with a carbon number of 1-4.

The alkyl expressed by  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  is a group with a carbon number of 1-4, the alkoxy is a group with a carbon number of 1-8, and the alkoxy of the alkoxyalkoxy is a group with a carbon number of 1-4.

In addition, the alkoxy of the alkoxy that can be fluorinated represented by  $R^4$  is a group with a carbon number of 1-8.

Of the compounds represented by formula (I) above, novel compounds are (1) those wherein  $R^1$  is a hydrogen, methoxy or trifluoromethyl,  $R^2$  is a hydrogen, and  $R^3$  and  $R^5$  are the same or different, and denote hydrogens or methyls,  $R^4$  is a fluorinated alkoxy with a carbon number of 2-5, and m is 1; and (2) those wherein  $R^1$  is a hydrogen, fluorine, methoxy or trifluoromethyl,  $R^2$  is a hydrogen,  $R^3$  is a hydrogen or methyl,  $R^4$  is an alkoxy with a carbon

number of 3-8,  $R^5$  is a hydrogen, and  $m$  is 1; and (3) those wherein  $R^1$  is a hydrogen, fluorine, methoxy or trifluoromethyl,  $R^2$  is a hydrogen,  $R^3$  is an alkoxy with a carbon number of 1-8,  $R^4$  is an alkoxy with a carbon number of 1-8 that can be fluorinated,  $R^5$  is a hydrogen, and  $m$  is 1.

The substituents for the above novel compounds are described in detail below.

Referring to  $R^3$ , the lower alkoxy represented thereby is preferably a lower alkoxy with a carbon number of 1-8, such as a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy or octyloxy and more preferably, a lower alkoxy with a carbon number of 1-4.

The lower alkoxy group of the lower alkoxy group that can be fluorinated represented by  $R^4$  is a lower alkoxy group with a carbon number of 1-8, and preferred examples are the same alkoxy groups as  $R^3$  referred to above. In addition, examples of lower alkoxy groups that can be fluorinated include 2,2,2-trifluoroethoxy, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, 1-(trifluoromethyl)-2,2,2-trifluoroethoxy, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxy, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxy and 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentoxy. However, fluorinated lower alkoxy groups with carbon numbers of 2-4 are preferred.

The position of  $R^1$  can be the 4th or 5th position, with the 5th position being preferred.

The method for manufacturing the aforementioned novel compounds (indicated below by formula (I')) will be described below.

Said compounds can be manufactured by an oxidation reaction carried out on compounds represented by the general formula:

//insert formula//

(in the formula,  $R^1$ - $R^5$  are as defined above).

Examples of antioxidants that are used herein include metachloroperbenzoate, peracetic acid, trifluoroperacetic acid, permaleic acid and other peracids, sodium bromite and sodium hypochlorite. Examples of the solvent to be used in carrying out the reaction are halogenated hydrocarbons such as chloroform and dichloromethane, ethers such as tetrahydrofuran and dioxane, amides such as dimethylformamide, and water. These solvents may be used individually or mixtures. Said oxidizing agent is preferably used in an equivalent amount to slight excess

relative to the compound (II). Specifically, said agent is used in an amount of about 1-3 equivalents, more preferably about 1 to 1.5 equivalents. The reaction temperature ranges from ice-cooling temperatures to the boiling point of the solvent, but ordinarily, ranges from an ice-cooling temperature to room temperature, with about 0°C to 10°C being preferred. The reaction time is ordinarily 0.1-24 h, with about 0.1-4 h being preferred.

The novel target compounds (I') generated in the above reaction can be isolated and purified by commonly used means such as recrystallization and chromatography.

Said compounds are ordinarily converted into pharmacologically permissible salts by a common means. Examples of said salts include hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, phosphates, nitrates, sulfates, acetates and citrates.

In addition, the compound (II) can be manufactured by bringing about a reaction between the raw material compound expressed by they general formula:

//insert//

(in the formula,  $R^1$  and  $R^2$  are defined as above)  
and the raw material expressed by the general formula:

//insert//

(in the formula,  $R^3$ - $R^5$  are defined as above, and X is a halogen atom).

Examples of halogen atoms represented by X include chlorine, bromine and iodine atoms.

This reaction is preferably carried out in the presence of base, and examples of said base that can be cited include alkali metal hydrides such as sodium hydride and potassium hydride, alkali metals such as metallic sodium, sodium alcoholates such as sodium methoxide and sodium ethoxide, alkali metal carbonates such as potassium carbonate and sodium carbonate, and organic amines such as triethylamine. Examples of the solvent used in carrying out the reaction that can be cited include alcohols such as methanol and ethanol, and dimethylformamide. The base is generally used in the above reaction in slight excess of the equivalent amount, but a large excess of base can also be used; specifically, about 2-10 equivalents, with about 2-4 equivalents being preferred. The above reaction is carried out generally at a temperature of about 0°C to about the

boiling point of the solvent used, with about 20°C to 80°C being preferred. The reaction is carried out for a period of about 0.2-24 hours, preferably about 0.5-2 hours.

Manufacture methods for the raw material compounds (IV) are described below.

Of the compounds (IV), those wherein  $R^3$  and  $R^5$  are the same or different, and denote a hydrogen or methyl, and wherein  $R^4$  is a fluorinated alkoxy with a carbon number of 2-5, or an alkoxy with a carbon number of 3-8, can be manufactured as described below.

#### Method 1)

//insert//

An alcohol derivative  $R^{4'}OH$  (VI) (in the formula,  $R^{4'}$  denotes a fluorinated alkyl group with a carbon number of 2-5 or an alkyl group with a carbon number of 3-8) is allowed to react with a nitro compound represented by general formula (V) (in the formula,  $R^3$  and  $R^5$  are defined as above) in the presence of base, thus producing the alkoxy derivative of general formula (VII) (in the formula,  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are defined as above). Examples of bases used in the reaction that can be cited include alkali metals such as lithium, sodium and potassium, alkali metal hydrides such as sodium hydride and potassium hydride, alcoholates such as potassium t-butoxide and sodium propoxide, alkali metal carbonates and hydrogen carbonates such as potassium carbonate, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium hydrogen carbonate and sodium hydrogen carbonate, alkali metals such as potassium, sodium and lithium, and alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide. Examples of the alcohol derivative that is to be subjected to the reaction includes, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, 2,2,2-trifluoroethanol, 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol, 2,2,3,3-tetrafluoropropanol, 1-(trifluoromethyl)-2,2,2-trifluoroethanol, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanol and 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentanol. In addition to  $R^{4'}OH$ , other substances that can be used as solvents in the reaction include tetrahydrofuran, dioxane and other ethers, acetone, methyl ethyl ketone and other ketones, acetonitrile, dimethylformamide and hexamethylphosphoric acid triamide. The reaction temperature is selected at an appropriate temperature ranging from ice-cooling temperatures to near the boiling point of the solvent. The reaction time is about 1-48 h.



The compound (VII) that is obtained in this manner can be heated in the presence of anhydrous acetic acid alone or in the presence of sulfuric acid or perchloric acid (about 80-120°C) in order to obtain the 2-acetoxymethylpyridine derivative expressed by general formula (VII) (in the formula,  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are the same as defined above). The reaction time is ordinarily about 0.1-10 h.

Next, the 2-hydroxymethylpyridine derivative expressed by general formula (IX) is obtained by alkali hydrolysis of compound (VIII). Examples of alkalis that can be cited include sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate and sodium carbonate. Examples of solvents that can be used include methanol, ethanol and water. The reaction temperature is ordinarily about 20-60°C, and the reaction time is about 0.1-2 h.

In addition, by halogenation of compound (IX) using a chlorination agent such as thionyl chloride, it is possible to manufacture the 2-halogenomethylpyridine derivative expressed by general formula (IV) (in the formula,  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are defined as above, and X represents a chlorine, bromine or iodine atom). Examples of solvents that can be cited include chloroform, dichloromethane and tetrahydrofuran. The reaction temperature is ordinarily about 20-80°C, and the reaction time is about 0.1-2 h.

The compound (IV) that has been manufactured is a hydrohalogenic acid salt of the halogenation agent that has been used, but it is ordinarily preferable to immediately subject the substance to a reaction with compound (III).

Of the compounds (IV), compounds wherein  $R^3$  is a lower alkoxy with a carbon number of 1-8,  $R^4$  is an alkoxy that can be fluorinated, and  $R^5$  is a hydrogen can be manufactured as described below.

Method 2)

//insert//

When the halogenated alkyl represented by  $R^3X$  is allowed to react with maltol (X) in the presence of silver chloride, etc., compound (XI) is obtained. If (XI) is then allowed to react with aqueous ammonia, it is possible to manufacture the pyridone derivative (XII). Compound (XII) is then directly alkylated with alkyl halide, and by this means, or by means of a halogenation

agent such as phosphorus oxychloride, the halogen derivative (XIV) is produced. Subsequently, by allowing the substance to react with a lower alcohol represented by  $R^{4''}OH$  in the presence of base, the compound (XIII) is derived. Next, the compound (XIII) is directly halogenated with N-bromosuccinic acid imide or chlorine to produce the compound (IV), or the compound (XV) is produced using an oxidation agent such as m-chlorobenzoic acid, or the compound (XVI) is produced by a reaction with acetic anhydride, and the compound (XVII) is manufactured by means of hydrolysis, which product is then used to derive compound (IV) by means of a halogenation agent such as thionyl chloride.

The alkyl halide to be used in the production of the compound (XI) includes, among others, methyl iodide, ethyl iodide, propyl iodide, isopropyl iodide, butyl iodide, pentyl iodide and hexyl iodide, and the alkyl halide to be used in the production of the compound (XIII) includes, in addition to those mentioned above for use in the production of the compounds (XI), 2,2,2-trifluoroethyl iodide, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl iodide, 2,2,3,3-tetrafluoropropyl iodide, 1-(trifluoromethyl)-2,2,2-trifluoroethyl iodide, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl iodide and 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentyl iodide. The alkyl iodide is used in the amount of about 1-10 equivalents. Silver oxide, potassium carbonate, sodium carbonate, etc. is used as a deacidifying agent and dimethylformamide, dimethylacetamide, etc., is used as the solvent. The reaction is generally carried out at room temperature.

Examples of halogenation agents used in the production of the compound (XIV) that can be cited include phosphorus oxychloride, phosphorus pentoxide and phosphorus tribromide, and the used amount is one equivalent to a large excess. The reaction temperature is about 50-150°C. Examples of alcohols that can be used in the reaction from compound (XIV) to compound (XIII) that can be cited include methanol, ethanol and the same alcohol derivatives used in manufacture method (1). The used amount is one equivalent to a large excess. In addition, examples of bases that can be cited include alcohol sodium or potassium alcoholates, potassium t-butoxide and sodium hydride. The reaction temperature is selected from an appropriate temperature in the range of room temperature to the boiling point of the used alcohol.

For direct bromination of the compound (XIII) with N-bromosuccinimide, the reaction is preferably carried out under light irradiation, and carbon tetrachloride, chloroform, tetrachloroethane, etc. is used as solvent.

Examples of oxidizing agents used for the conversion of compound (XIII) to compound (XV) that can be cited include metachloroperbenzoic acid, peracetic acid, trifluoroperacetic acid, permaleic acid and other peracids, and peroxide. Examples of solvents used in the reaction that can be cited include chloroform, dichloromethane and other halogenated hydrocarbons, tetrahydrofuran, dioxane and other ethers, dimethylformamide and other amides, acetic acid or water. These substances can be used individually or in mixtures. The used amount of said oxidant is preferably about one equivalent to an excess with respect to the compound (XIII), but about 1-10 equivalents is preferred. The reaction temperature is an appropriate temperatures ranging ice-cooling temperatures to the boiling point of the solvent. The reaction time is ordinarily about 0.1-24 h, with about 0.1-4 h being preferred.

Conversion of compound (XV) to compound (XVI) is carried out by heating compound (XV) in the presence of acetic anhydride alone or in the presence of sulfuric acid, perchloric acid or other inorganic acid (approximately 80-120°C). The reaction time is ordinarily 0.1-10 h.

Although the compound (XVII) can be manufactured by the alkali hydrolysis of compound (XVI), examples of alkali agents that can be used include sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate and sodium carbonate. Examples of solvents that can be cited include methanol, ethanol and water. The reaction temperature is ordinarily about 20-60°C, and the reaction time is about 0.1-2 h.

For the production of compound (IV) from compound (XVII), a chlorinating agent such as thionyl chloride or an organic sulfonic or organic phosphoric acid chloride such as methanesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride or diphenylphosphoryl chloride is used. When a chlorinating agent such as thionyl chloride is used, it is used in an amount of 1 equivalent to a large excess relative to the compound (XVII) and a solvent such as chloroform, dichloromethane or tetrachloroethane is used. The reaction is generally carried out at a temperature of about 20-80°C and the reaction time is about 0.1-2 hours. When an organic sulfonic or organic phosphoric acid chloride is used, it is used in an amount of 1 equivalent to a slight excess relative to the compound (XVII) and the reaction is generally carried out in the presence of a base. Examples of bases that can be cited include organic bases such as triethylamine and tributylamine and inorganic bases such as sodium carbonate, potassium carbonate and sodium hydrogen carbonate. The base is used in an amount of 1 equivalent to a

slight excess. Examples of solvents that can be cited include chloroform, dichloromethane, carbon tetrachloride and acetonitrile. An appropriate reaction temperature and an appropriate reaction time can be selected at a temperature that ranges from ice-cooling temperatures to the approximate boiling point, and in the range of several minutes to several hours.

The above-mentioned novel benzimidazole compounds have excellent gastric antisecretory activity, gastric mucosa-protecting activity and antiulcer activity but have low toxicity, so that they can be used in the treatment of digestive ulcers in mammals (for example, mouse, rat, rabbit, dog, cat and human).

The basic inorganic salts of magnesium and calcium used in the present invention are described below.

Examples of said basic inorganic salts of magnesium that can be cited include heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium metasilicate aluminate, magnesium silicate aluminate, magnesium silicate, magnesium aluminate, synthetic hydrotalcite ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\cdot\text{CO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), and aluminum magnesium hydroxide ( $2.5\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot x\text{H}_2\text{O}$ ), and examples of said basic inorganic salts of calcium that can be cited include precipitated calcium carbonate and calcium hydroxide. Such basic inorganic magnesium and calcium salts need only exhibit basicity (pH of 7 or greater) in the form of 1% aqueous solutions or suspensions.

Said basic inorganic magnesium and calcium salts may be blended either individually or in combinations of two or more. The amount may vary depending on type, but is generally in the range of about 0.3-20 parts by weight per 1 part by weight of benzimidazole compound, with about 0.6-7 parts by weight being preferred.

In addition, additives can be blended in the composition of the present invention such as excipients (for example, lactose, corn starch, light anhydrous silicic acid, microcrystalline cellulose and sucrose), binders (for example,  $\alpha$ -form starch, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and polyvinylpyrrolidone), disintegrating agents (for example, carboxymethylcellulose calcium, starch and low-substituted hydroxypropylcellulose), surfactants (for example, Tween 80 (Kao-Atlas) and Pluronic F68 (Asahi Denka; polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer)),

antioxidants (for example, L-cysteine, sodium sulfite and sodium ascorbate), and lubricants (for example, magnesium stearate and talc).

The composition of the present invention can be obtained by homogeneously mixing the above benzimidazole compound, the basic inorganic salt of magnesium and/or basic inorganic salt of calcium, and the above additives. However, the admixing method of the present invention can be carried out by admixing additives to the admixture produced by first admixing the magnesium and/or calcium basic inorganic salt with benzimidazole compound, or by admixing the magnesium and/or calcium basic inorganic salt with an admixture produced by admixing the additives with the benzimidazole compound, and then finally bringing the magnesium and/or calcium basic inorganic salt into contact with the benzimidazole compound.

By well-known means, said mixture is then used in the formulation of dosage forms appropriate for oral administration, such as tablets, capsules, dispersions, granules and microparticles.

Regarding tablets, granules and microparticles, coating can be carried out by well-known methods in order to achieve flavor masking, enteric properties or persistence. Examples of coating agents that can be cited include hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyoxyethylene glycol, Tween 80, Pluronic F68, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, Eudragit (Rohm Pharma, West Germany; methacrylic acid-acrylic acid copolymer) and colorants such as titanium oxide and Bengala.

Tablets, granules, powders, fine granules and capsules can be produced by a conventional method (for example, the methods described 10th edition Japanese Pharmacopoeia, General Rules for Preparations). For example, tablets are produced by adding the basic inorganic salt of magnesium and/or calcium to a mixture of the benzimidazole compound, vehicle and disintegrant, mixing the substances, adding a binder, granulating the mixture, adding a lubricant etc., and then tabletizing to produce tablets. Granules are produced by extrusion using a similar method as in the production of tablets or by coating nonpareils (containing 75% (W/W) sucrose and 25% (W/W) corn starch), with a powder-type epipastic containing benzimidazole compound, a basic inorganic salt of magnesium and/or a basic inorganic salt of calcium, and additives (for example, sucrose, corn starch, crystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose,

hydroxypropylmethylcellulose and polyvinylpyrrolidone) while spraying with water or a binding agent solution of sucrose, hydroxypropylcellulose, or hydroxypropylmethylcellulose (concentration about 0.5-70% W/V). Capsules can be produced simply by mixing and loading. The dosage forms thus obtained show excellent stability with little change in external appearance and almost no decrease in content even when stored for long periods of time.

The drug compositions of the present invention obtained in this manner have excellent gastric antisecretory activity, gastric mucosa-protecting activity and antiulcer activity but have low toxicity, so that they can be used in the treatment of digestive ulcers in mammals (for example, mouse, rat, rabbit, dog, cat and human).

The pharmaceutical composition of the present invention can be orally administered for the treatment of digestive ulcers in mammals in dosage forms such as capsules, tablets and granules by mixing with diluents, excipients, and carriers that are pharmacologically acceptable as described above. The dose as benzimidazole compound is in the range of about 0.01-30 mg/kg/day, with about 0.1-3 mg/kg/day being preferred.

### Working examples

The present invention is described in additional detail below by providing the following reference examples and working examples, but these examples do not restrict the present invention.

#### Reference Example 1

A mixture of 2,3-dimethyl-4-nitropyridine-1-oxide (2.0 g), methyl ethyl ketone (30 mL), 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol (3.05 mL), anhydrous potassium carbonate (3.29 g) and hexamethylphosphoric acid triamide (2.07 g) was heated at 70-80°C while stirring for 4.5 days. Then, the insoluble matter was filtered off and the filtrate was concentrated. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate, followed by drying on magnesium sulfate. The solvent was then evaporated off, and the residue was applied to a silica gel column (50 g). Elution was then performed with chloroform-methanol (10:1) and the product was recrystallized from ethyl acetate-hexane to obtain 2.4 g of 2,3-dimethyl-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)pyridine-1-oxide as colorless needles. Melting point 148-149°C.

The following compounds (VII) were produced from the raw material compounds (V) by the same method as above.

Compounds (VII)				
	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	Melting point °C
	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	131.0-131.5
Note 1)	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Oily
Note 2)	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Oily

Note 1:

NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01 (3H, t, J = 7 Hz), 1.81 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 7 Hz), 6.50-6.80 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 7 Hz)

Note 2:

NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.65-2.02 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 6 Hz)

## Reference Example 2

Concentrated sulfuric acid (2 drops) was added to a solution of 2,3-dimethyl-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-pyridine-1-oxide (2.5 g) in acetic anhydride (8 mL) and the mixture was stirred at 110°C for 2 hours and then concentrated. The residue was dissolved in methanol (30 mL), 2 N aqueous sodium hydroxide (20 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After concentration, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate, the solvent was then evaporated off, and the residue was applied to a silica gel (50 g) column. Elution with chloroform-methanol (10:1) and recrystallization from isopropyl ether were carried out to obtain 1.6 g of 2-hydroxymethyl-3-methyl-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-pyridine as a brown oil.

NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.07 (3H, s), 4.28 (1H, brs), 4.49 (2H, t, J=12 Hz), 4.67 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=5 Hz), 8.34 (1H, d, J=5 Hz)

The following compounds (IX) were produced from compounds (VII) by the same method as described above.

Compounds (IX)				
	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	Melting point °C
	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	93.5-94.0
Note 1)	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Oily
Note 2)	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Oily

#### Note 1

NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.0 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.79 (2H, m), 3.92 (2H, t, J = 6 Hz), 4.51-4.90 (1H, br), 4.68 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J = 2 and 6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2 Hz), 8.28 (1H, d, J = 6 Hz)

#### Note 2

NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.82 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 6 Hz), 4.62 (2H, s), 5.20 (1H, brd, s), 6.68 (1H, d, J = 6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 6 Hz)

#### Reference Example 3

Thionyl chloride (0.2 mL) was added to a solution of 2-hydroxymethyl-3-methyl-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-pyridine (350 mg) in chloroform (10 mL) and the mixture was heated under reflux for 30 minutes and then concentrated. The residue was dissolved in methanol (5 mL) and the solution was added to a mixture of 2-mercaptobenzimidazole (200 mg), 28% sodium methoxide solution (1 mL) and methanol (6 mL). The mixture was heated at reflux for 30 minutes, the methanol was evaporated off, water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with dilute sodium hydroxide solution and dried on magnesium sulfate. The solvent was then evaporated off, and the residue was applied to a silica gel (20 g) column. Elution with ethyl acetate-hexane (2:1) and recrystallization from ethyl acetate-hexane were then carried out to obtain 370 mg of 2-[[3-methyl-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-2-pyridyl]-methylthio]benzimidazole·1/2H<sub>2</sub>O as colorless platelets. Melting point 145-146°C.



The following compounds (II) were produced by a reaction between compounds (III) and compound (IV) as described above.

Compounds (II)						
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	Melting point (°C)
	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	149-150
	H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	84-86
Note)	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	oily

#### Note

NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.54-1.92, (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 6 Hz), 4.43 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 6 Hz), 7.09 (2H, m), 7.50 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 6 Hz)

#### Reference Example 4

A solution of m-chloroperbenzoic acid (1.3 g) in chloroform (15 mL) was added dropwise to a solution of 2-[[3-methyl-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-2-pyridyl]methylthio]-methylthio]benzimidazole (2.2 g) in chloroform (20 mL) while cooling on ice over the course of 30 minutes, and the reaction solution was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried over magnesium sulfate and concentrated. The concentrate was applied to a silica gel (50 g) column, and was eluted with ethyl acetate, followed by recrystallization from acetone-isopropyl ether to obtain 1.78 g of 2-[[3-methyl-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-2-pyridyl]methylsulfinyl]benzimidazole (sometimes referred to below as compound (A)) as pale yellow prisms. Melting point 161-163°C (decomposition).

The following compounds (I) (sometimes referred to below as compound (B), compound (C) and compound (D), respectively) were produced from compounds (II) using the same method.

Compounds (I)						
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	Melting point (°C)
(B)	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	178-182 (decomp.)
(C)	H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	123-125 (decomp.)
(D)	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81-83

#### Working Example 1

In the following composition, compound (A), magnesium hydroxide, L-cysteine, corn starch and lactose were mixed together, then microcrystalline cellulose, light silicic anhydride and magnesium stearate were added in 1/2 amounts. After mixing well, the mixture was compression-molded using a dry granulator (roller compactor; Freund Japan). The material was then ground in a mortar and passed through a round sieve (16 mesh). The remaining portions of microcrystalline cellulose, light silicic anhydride and magnesium stearate were added and mixed, and 250 mg tablets were manufactured using a rotary tabletizer (Kikusui Seisakusho).

#### I Composition of tablet

Compound (A)	50 mg
Magnesium hydroxide	30 mg
L-Cysteine	20 mg
Corn starch	20 mg
Lactose	65.2 mg
Microcrystalline cellulose	60 mg
Light anhydrous silicic acid	1.8 mg
<u>Magnesium stearate</u>	<u>3.0 mg</u>

total: 250.0 mg

#### Working Example 2

In the method of Working Example 1, tablets were produced using omeprazole\* instead of compound (A).

\* 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole

### Working Example 3

In the composition indicated below, compound (B), precipitated calcium carbonate, corn starch, lactose and hydroxypropylcellulose were mixed, water was added, and kneading was performed. The mixture was then vacuum dried for 16 h at 40°C, pulverized with a mortar, and passed through a 16-mesh screen to obtain granules. Magnesium stearate was added, and 200 mg tablets were manufactured using a rotary tabletizer (Kikusui Seisakusho).

#### Composition per tablet

Compound B	30 mg
Precipitated calcium carbonate	50 mg
Corn starch	40 mg
Lactose	73.4 mg
Hydroxypropylcellulose	6 mg
Magnesium stearate	0.6 mg
Water	(0.05 mL)

Total: 200.0 mg

### Working Example 4

Tablets were produced in the same manner as in Example 3 except that timoprazole\* was used instead of the compound (B).

\* 2-[(2-Pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole.

### Working Example 5

The substances in the composition blend below were mixed well, water was added, and the mixture was kneaded and granulated in an extruder granulator (Kikusui Seisakusho; screen size 1.0 mm diameter). The granules were immediately converted to spherical form in a marmelizer (Fuji Powder; 1,000 rpm), the spherical granules were then dried under vacuum at 40°C for 16 hours, and were passed through round sieves to give 12-42 mesh granules.

#### Composition per 200 mg of granule

Compound (B)	30 mg
Heavy magnesium carbonate	20 mg
corn starch	80 mg
Microcrystalline cellulose	20 mg
Carboxymethylcellulose calcium	10 mg
Hydroxypropylcellulose	10 mg
Pluronic F68	4 mg
Lactose	26 mg
Water	(0.1 mL)

Total: 200 mg

#### Working Example 6

Granules were manufactured using compound (D) instead of compound (B) in the method of Working Example 5.

#### Working Example 7

Enteric granules were produced by coating the granules obtained in Working Example 3 with an enteric coating liquid having the composition indicated below using a fluidized bed granulator (Okawara) under conditions such that the inlet air temperature was 50°C and the granule temperature was 40°C. No. 1 hard capsules were filled with this material in the amount of 260 mg per capsule using a capsule filling device (Parke-Davis).

#### Enteric coating composition:

Eudragit L-30D	138 mg (solids 41.4 mg)
Talc	4.1 mg
Polyethylene glycol 6000	12.4 mg
Tween 80	2.1 mg
Water	276 µL

#### Composition of enteric granules:

Granules of Working Example 5	200 mg
<u>Enteric coating</u>	<u>60 mg</u>

Total: 260 mg

Composition per capsule:

Enteric granules	260 mg
<u>No. 1 hard capsule</u>	<u>76 mg</u>

Total: 336 mg

#### Working Example 8

In the composition indicated below, the compound (B), magnesium carbonate, sucrose, corn starch and crystalline cellulose were thoroughly mixed together to obtain epipastic. Nonpareils were placed on a centrifugal fluidized coating-granulator (CF-360 Freund) and then coated with the epipastic described above while spraying hydroxypropylcellulose solution (4% (w/w)) to obtain spherical granules. The spherical granules were dried under vacuum at 40°C for 16 hours and then passed through round sieves to give 12 to 32-mesh granules.

Composition per 190 mg of granules:

Nonpareil	75 mg
Compound (B)	15 mg
Magnesium carbonate	15 mg
Sucrose	29 mg
Corn starch	27 mg
Crystalline cellulose	27 mg
Hydroxypropylcellulose	2 mg
Water	(0.05 mL)

Total: 190 mg

### Working Example 9

Enteric granules were obtained by coating the granules obtained in Example 8 with an enteric coating composition specified below using a fluidized bed granulator (Okawara) under conditions such that inlet air temperature was 50°C and the granule temperature was 40°C. No. 2 hard capsules were filled with the enteric granules thus obtained in the amount of 240 mg per capsule using a capsule filling device (Parke-Davis).

#### Enteric coating composition:

Eudragit L-30D	104.7 mg
	(solids 31.4 mg)
Talc	9.6 mg
Polyethylene glycol 6000	3.2 mg
Tween 80	1.6 mg
Titanium oxide	4.2 mg
Water	(220 $\mu$ L)

#### Composition of enteric granules:

Granules of Example 8	190 mg
Enteric coating	50 mg
Total: 240 mg	

#### Composition per capsule:

Enteric granules	240 mg
No. 1 hard capsule	65 mg
Total 305 mg	

### Experimental Example 1

Granules were produced by the method of Example 5 and the change in external appearance was observed after storage at 50°C and 75% RH for 1 week. Granules were also produced in the same manner except that the heavy magnesium carbonate was changed to lactose or one of other additives specified below in Table 1.

Table 1

	Additive	Change in external appearance after 1 week at 50°C and 75% RH
Present Invention	Heavy magnesium carbonate	--
	Magnesium oxide	--
	Magnesium aluminate metasilicate	--
	Synthetic hydrotalcite	--
	Aluminum magnesium hydroxide	--
	Magnesium silicate	--
	Precipitated calcium carbonate	--
	Magnesium hydroxide	--
Control	Sodium carbonate	+ (yellow discoloration)
	Potassium carbonate	+ (yellow discoloration)
	Sodium bicarbonate	+ (yellow discoloration)
	Magnesium chloride	++ (purple discoloration)
	Magnesium sulfate	++ (purple discoloration)
	Calcium chloride	++ (purple discoloration)
	Aluminum silicate	++ (purple discoloration)
	Additive (lactose)	++ (purple discoloration)

--: No change

+: Change

++: Severe change

From the above results, it was determined that there were no substantial changes in appearance for the compositions containing the additives of the present invention.

#### Experimental Example 2

Granules were produced in the same manner as in Example 5 with the exception that compound (A), compound (C), compound (D), omeprazole or timoprazole was used instead of compound (B). Change in external appearance was observed after storage at 50°C and 75% RH for 1 week. As a control for each composition, granules were also produced using lactose instead of heavy magnesium carbonate. Similar change over time occurred.

Compound	Additive		External appearance after 1 week at 50°C and 75% RH
Compound (A)	Present invention	Heavy magnesium carbonate	-
	Control	Lactose	-+
Omeprazole	Present invention	Heavy magnesium carbonate	-
	Control	Lactose	++
Timoprazole	Present invention	Heavy magnesium carbonate	-
	Control	Lactose	++
Compound (C)	Present invention	Heavy magnesium carbonate	-
	Control	Lactose	++
Compound (D)	Present invention	Heavy magnesium carbonate	-
	Control	Lactose	+ -

-: No change

++: Extreme change

From the above results, the compositions of the present invention were all stable for compound (A), omeprazole, timoprazole, compound (C) and compound (D).

### Experimental Example 3

Compositions were produced in the same manner as in Example 3 and 5 except that different inorganic Mg or Ca salts were used, or lactose was used as a control. In addition, various preparations of Working Example 7 were manufactured. The change in external appearance and content (residual percentage) was investigated after 1 week at 50°C and 75% RH, and after 6 months at 40°C.



		Additive		Initial	40°C, 75% RH 1 week	40°C, 6 months
Tablets from Working Example 3	Present invention	Heavy magnesium carbonate	Appearance Content	White 100%	No change 98.0	No change 99.5
		Precipitated calcium carbonate	Appearance Content	White 100%	No change 97.4	No change 96.5
		Magnesium silicate	Appearance Content	White 100%	No change 94.5	No change 95.0
	Control	Not added (lactose	Appearance Content	Light purple 100%	Dark purple 73.5	Dark purple 82.1
Tablets from Working Example 5	Present invention	Heavy magnesium carbonate	Appearance Content	White 100%	No change 98.2	No change 99.1
		Precipitated calcium carbonate	Appearance Content	White 100%	No change 97.2	No change 98.6
		Magnesium silicate	Appearance Content	White 100%	No change 99.4	No Change 99.0
	Control	Not added (lactose	Appearance Content	Light purple 100%	Dark purple 84.2	Dark purple 89.4
Tablets from Working Example 7	Present invention	Heavy magnesium carbonate	Appearance Content	White 100%	No change 98.4	No change 99.1

The results indicate that the compositions of the present invention showed no change in external appearance and had stable contents.

#### Effect of the invention

With the present invention, physically stable drug compositions can be obtained by blending magnesium and/or calcium basic inorganic salts with benzimidazole compounds.